

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

FR 00/2600



REC'D	17 OCT 2000
WIPO	PCT

101088851

BREVET D'INVENTION

4

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

DOCUMENT DE PRIORITÉ

COPIE OFFICIELLE

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 11 SEP. 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE**

SIEGE

26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30

THIS PAGE BLANK (USPTO)

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réserve à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES	22 SEPT 1999
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	9911844
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT	75 INPI PARIS B
DATE DE DÉPÔT	22 SEP. 1999

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

CABINET REGIMBEAU
26, Avenue Kléber
75116 PARIS

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

brevet d'invention demande divisionnaire

certificat d'utilité transformation d'une demande de brevet européen



n°du pouvoir permanent références du correspondant téléphone

237889 D18252 MN 01 45 00 92 02

date

Établissement du rapport de recherche

différé immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

oui non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Utilisation d'un produit d'huile végétale pour augmenter la synthèse des lipides cutanés en cosmétique, pharmacie ou dermatologie et en tant qu'additif alimentaire

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN

code APE-NAF

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

Laboratoires PHARMASCIENCE

Forme juridique

SOCIETE ANONYME

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s)

73, boulevard de la Mission Marchand 92400 COURBEVOIE

Pays

FR

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

oui

non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

requise pour la 1ère fois

requise antérieurement au dépôt ; joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTIÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire)

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

921253

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° J... / J..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W/260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)	237889 - MW		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	99 11844		
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
UTILISATION D'UN PRODUIT D'HUILE VÉGÉTALE EN TANT QU'AGENT POUR AUGMENTER LA SYNTHÈSE DES LIPIDES CUTANÉS DANS OU POUR LA PRÉPARATION D'UNE COMPOSITION COSMÉTIQUE, PHARMACEUTIQUE OU DERMATOLOGIQUE, ET EN TANT QU'ADDITIF ALIMENTAIRE .			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
Laboratoires PHARMASCIENCE 73, boulevard de la Mission Marchand 92400 COURBEVOIE - FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		MSIKA	
Prénoms		Philippe	
Adresse	Rue	226, rue Marcadet	
	Code postal et ville	75018	PARIS - FR
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PICCIRILLI	
Prénoms		Antoine	
Adresse	Rue	52bis, rue du Prieuré St Thomas	
	Code postal et ville	28230	EPERNON - FR
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			

ORIGINAL

1

La présente invention se rapporte à l'utilisation d'un produit d'huile végétale en tant qu'agent pour augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, dans ou pour la préparation d'une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique. L'invention se rapporte également à une méthode de traitement cosmétique à une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique pour augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, et à l'utilisation du produit végétale comme additif alimentaire.

La peau est principalement constituée de trois couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

La couche la plus externe, l'épiderme, est caractérisée par une organisation en strates correspondant à un état de différenciation croissant des kératinocytes, de la zone la plus profonde (stratum basale) à la zone la plus superficielle (stratum corneum) au sein de laquelle des éléments anucléés (cornéocytes) sont inclus dans une structure lipidique extracellulaire multilamellaire, le ciment intercornéocytaire, responsable de la fonction de barrière hydrique de la peau et de protection contre les agressions extérieures.

Les corps lamellaires ou de Oddland, secrétés par le stratum granulosum, couche intermédiaire entre le stratum basale et le stratum corneum, contiennent du cholestérol, des phospholipides et des glucosylcéramides ainsi que des hydrolysases sélectives. Ces enzymes convertissent les phospholipides et les glucosylcéramides en acides gras libres et céramides qui forment, avec le cholestérol et le sulfate de cholestérol, les bicouches lamellaires intercellulaires du stratum corneum. Les céramides participent de façon prépondérante à la formation de la barrière constitué par le stratum corneum et à la régulation des flux hydriques en solidarisant les lamelles. Une diminution importante du contenu en/et du type de céramide est notamment observée dans la dermatite atopique (ou eczéma atopique) ou dans l'acné (céramide 1) et dans les peaux sèches et prurits des personnes âgées. Le sulfate de cholestérol, via une sulfatase spécifique, est en équilibre avec le cholestérol (agent de fluidité des feuillets). Ils jouent un rôle important dans la cohésion des cornéocytes et donc dans la desquamation cutanée, ainsi que dans le confort cutané.

L'altération de cette barrière cutanée provoquée par des agressions extérieures (rayonnement U.V, vent, froid, détergents etc.), par le phénomène naturel et inexorable du vieillissement et/ou par des dysfonctionnements pathologiques ou non (peaux sensibles, irritées, ou réactives) se traduit par une perturbation de l'homéostasie 5 épidermique qu'il est souhaitable de pouvoir prévenir et/ou traiter tant sur le plan cosmétique que pharmaceutique et notamment dermatologique.

Par exemple, l'article de Ruby Ghadially et al, "Decreased Epidermal Lipid Synthesis Accounts for Altered Barrier Function in Aged Mice", The Journal Of Investigate Dermatology, Vol. 106, N°5, May 1996, enseigne qu'une barrière cutanée 10 altérée ainsi qu'une teneur anormale en lipides dans un épiderme agé de souris peut s'expliquer par une synthèse altérée des lipides épidermiques.

Il existe donc un besoin de pouvoir stimuler la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, afin de pouvoir en particulier restaurer la fonction de barrière cutanée de l'épiderme et/ou de lutter contre les divers 15 troubles cutanés liées à une baisse de la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique.

On a maintenant trouvé de manière tout à fait surprenante et inattendue que l'utilisation de certains produits d'huile végétale permet d'augmenter avantageusement la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique.

La présente invention a ainsi pour objet l'utilisation d'au moins un produit d'huile 20 végétale choisi dans le groupe constitué par les oléodistillats d'huile végétale, les insaponifiables d'huile végétale, les lipides furaniques d'huile végétale et les mélanges de ces derniers, en tant qu'agent pour augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique connus de l'homme du métier 25 comme ceux mentionnés ci-dessus, dans ou pour la préparation d'une composition contenant un milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable.

En particulier, l'utilisation selon l'invention est caractérisée en ce que les lipides cutanés sont choisis entre autres parmi les lipides épidermiques du groupe constitué par 30 le cholestérol, le sulfate de cholestérol, les céramides 1 et 2 et les mélanges de ces derniers.

Parmi les huiles végétales pouvant être utilisées, on peut citer en particulier l'huile de tournesol, de palme, de palmiste, de noix de coco, de pépins de raisins, de moutarde noire, d'ocillette, de beurre de karité, d'amande douce, de soja, d'avocat, d'arachide, de coton, de sésame, d'olive, de maïs, de cacao, de ricin, de Ben, de lin, de 5 colza, de rocquier, de germe de blé, de carthame, de noix, de noisettes et de navette.

Par "oléodistillat d'huile végétale", on entend selon l'invention une huile végétale ayant été soumise à une étape de concentration de sa fraction insaponifiable.

L'insaponifiable est la fraction d'un corps gras qui, après action prolongée d'une base alcaline, reste insoluble dans l'eau et peut être extraite par un solvant organique. 10 Cinq grands groupes de substances sont présents dans la plupart des insaponifiables d'huiles végétales : hydrocarbures saturés ou insaturés, alcools aliphatiques ou terpéniques, stérols, phytostérols, tocophérols, les pigments caroténoïdes et xanthophiles.

Les huiles végétales dont l'insaponifiable et/ou l'oléodistillat sont riches en 15 tocophérols et/ou en phytostérols sont particulièrement préférées pour l'utilisation selon l'invention. L'homme du métier comprend aisément que le terme "riche" fait référence à des teneurs en tocophérols et en phytostérols respectivement au-dessus des teneurs moyennes respectives obtenues en considérant l'ensemble des huile végétales connues de l'homme du métier notamment celles citées ci-dessus.

20 Différentes méthodes peuvent être utilisées pour concentrer la fraction insaponifiable d'une huile végétale : cristallisation par le froid, extraction liquide-liquide, distillation moléculaire.

La distillation moléculaire est particulièrement préférée, étant réalisée de 25 préférence à une température comprise entre environ 180 et environ 260 °C en maintenant une pression comprise entre environ 10^{-3} et environ 10^{-2} mmHg et de préférence de l'ordre de 10^{-3} mmHg. La concentration en insaponifiable du distillat peut atteindre 60%.

Cette distillation moléculaire, ainsi que toute autre distillation moléculaire pour 30 la préparation des produits d'huile végétale à utiliser selon l'invention, comme décrit ci-après, est de préférence réalisée en utilisant un dispositif choisi parmi les distillateurs moléculaires de type centrifuge et les dispositifs moléculaires de type à film raclé.

Les distillateurs moléculaires de type centrifuge sont connus de l'homme du métier. Par exemple, la demande EP- 0 493 144 décrit un distillateur moléculaire de ce type. D'une manière générale, le produit à distiller est étalée en couche mince sur la surface chauffée (surface chaude) d'un rotor conique tournant à grande vitesse.

5 L'enceinte de distillation est placée sous vide. Dans ces conditions, il y a évaporation et non pas ébullition, depuis la surface chaude, des constituants de l'insaponifiable, l'avantage étant que l'huile et l'insaponifiable (ces produits étant réputés fragiles) ne sont pas dégradés au cours de l'évaporation.

Les distillateurs moléculaires de type à film raclé, également connus de l'homme du métier, comprennent une chambre de distillation dotée d'un racleur tournant, permettant l'étalement en continu sur la surface d'évaporation (surface chaude) du produit à distiller. Les vapeurs de produit sont condensées par le biais d'un doigt réfrigéré, placé au centre de la chambre de distillation. Les systèmes périphériques d'alimentation et de vide sont très proches de ceux d'un distillateur centrifuge (pompes d'alimentation, pompes à vide à palette et à diffusion d'huile,etc.). La récupération des résidus et des distillats dans des ballons en verre, se fait par écoulement gravitationnel.

10 Selon un mode de réalisation particulièrement préféré de la présente invention, on utilise un oléodistillat d'huile de tournesol.

15 De préférence, l'oléodistillat de tournesol est obtenu par distillation moléculaire d'une huile de tournesol alimentaire. Les conditions de distillation sont de préférence les suivantes :

- température de 230 à 250 °C;
- pression de 10^{-3} à 10^{-2} mmHg;
- taux de distillation d'environ 5 à 10 % massique.

25

Le taux de distillation peut être défini de la manière suivante : il s'agit du rapport massique ramené à 100 % de la masse du distillat à la somme (masse du distillat + masse du résidu).

30 Le distillat ainsi obtenu, c'est à dire l'oléodistillat de tournesol, présente une teneur en insaponifiable comprise entre environ 6 et environ 10 % en poids, la partie restante étant composée par les triglycérides de l'huile de tournesol.

L'insaponifiable d'huile végétale pouvant être utilisée selon l'invention est de préférence choisi dans le groupe constitué par l'insaponifiable d'huile d'avocat, l'insaponifiable d'huile de soja et les mélanges de ces derniers.

La comparaison des teneurs en insaponifiables de différentes huiles végétales : 5 soja, coton, noix de coco, olive et avocat montre un taux très important d'insaponifiable de l'huile d'avocat obtenue par extraction suivant divers procédés connus. Typiquement, les teneurs obtenues s'échelonnent de 2 à 7% d'insaponifiable dans l'huile d'avocat contre 0,5% dans l'huile de coco, 1% dans l'huile de soja, 1% dans l'huile d'olive.

La teneur plus importante en insaponifiable dans l'huile d'avocat par rapport aux 10 autres huiles végétales telles que celles mentionnées ci-dessus s'explique en particulier par la présence, dans l'insaponifiable d'huile d'avocat, de constituants que l'on ne retrouve généralement pas dans l'insaponifiable de nombreuses autres huiles végétales tels que des composés furaniques et des alcools gras polyhydroxylés et qui, à eux seuls, 15 représentent plus de 50% de l'insaponifiable. Les produits propres à cet insaponifiable d'avocat peuvent être répartis en deux fractions chimiques appelées "fraction I" et "fraction H". Les composés actifs pour l'utilisation selon l'invention se trouvent présents dans la fraction H et ses précurseurs. La fraction H apparaît en premier lieu sur un chromatographe en phase gazeuse de l'insaponifiable d'huile d'avocat.

Concernant l'insaponifiable d'huile de soja, on peut remarquer que cet 20 insaponifiable est principalement composé de stérols (40 à 65%) et de tocophérols (\geq 10%). Les principaux stérols sont le β -sitostérol (40 à 70% des stérols totaux), le campéstérol (15 à 30% des stérols totaux) et le stigmastérol (10 à 25% des stérols totaux). Les tocophérols sont présents sous la forme d'un mélange de α -tocophérol (5 à 25 35% des tocophérols totaux), de γ -tocophérol (45 à 70% des tocophérols totaux) et de δ -tocophérol (10 à 43% des tocophérols totaux).

Plusieurs procédés ont été décrits dans l'art antérieur pour extraire la fraction insaponifiable d'une huile végétale.

On peut citer en particulier le procédé de préparation d'insaponifiable d'huile d'avocat tel que décrit et revendiqué dans le brevet FR-2 678 632 au nom des 30 Laboratoires Pharmascience. Ce procédé permet d'obtenir un insaponifiable d'avocat

riche en fraction H en comparaison aux procédés classiques de préparation d'insaponifiable d'avocat.

Ainsi, l'insaponifiable d'huile d'avocat utilisé selon l'invention peut être obtenu à partir du fruit frais mais, de préférence, l'insaponifiable d'avocat est préparé à partir du fruit préalablement traité thermiquement, avant l'extraction de l'huile et la saponification, comme décrit dans le brevet FR-2 678 632

10 Ce traitement thermique consiste en un séchage contrôlé du fruit, frais de préférence, pendant au moins quatre heures, avantageusement au moins 10 heures, de préférence entre environ 24 et environ 48 heures, à une température de préférence d'au moins environ 80 °C et de préférence comprise entre environ 80 et environ 120 °C.

15 On peut également citer le procédé de préparation d'insaponifiable d'huile de soja, obtenu à partir d'un concentrat d'insaponifiable d'huile de soja. Ledit concentrat d'insaponifiable est préparé par distillation moléculaire selon un procédé tel que décrit pour l'huile de lupin dans la demande de brevet FR-2 762 512, mais adapté à l'huile de soja. Dans ce procédé, l'huile de soja est distillée dans un distillateur moléculaire de type centrifuge ou à film raclé, à une température comprise entre environ 210 et 250° C et sous un vide poussé, compris entre 0.01 et 0.001 millimètres de mercure (soit 0,13 à 1,3 Pa). Le distillat obtenu présente une teneur en insaponifiable comprise entre 5 et 30% en poids et constitue donc un concentrat d'insaponifiable d'huile de soja. Le même concentrat est ensuite saponifié selon un procédé classique de saponification, en présence de potasse éthanolique. Le mélange obtenu est extrait par le dichloroéthane dans une colonne à contre-courant. La phase solvant est enfin désolvantée par passage dans un évaporateur à film tombant afin de récupérer l'insaponifiable de soja.

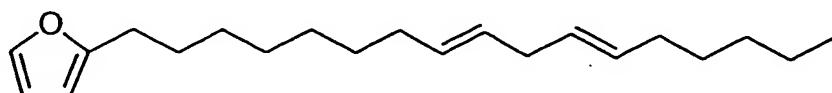
25 Selon un mode de réalisation préféré de la présente invention, l'insaponifiable d'huile végétale est un mélange d'insaponifiables d'huiles d'avocat et de soja, le rapport pondéral d'insaponifiable d'huile d'avocat à l'insaponifiable d'huile de soja étant compris entre environ 0,1 et environ 9, et de préférence compris entre environ 0,25 et environ 0,6.

30 En particulier, on peut avantageusement utiliser le mélange d'insaponifiables d'huiles d'avocat et de soja tel que commercialisé par la société Laboratoires Pharmascience sous la dénomination "Piascledine 300®", qui consiste en un mélange de 33,3% en poids d'insaponifiable d'avocat et de 66,6% en poids d'insaponifiable de soja,

par rapport au poids total du mélange (les 0,1% restants étant constitués de silice colloïdale et de butylhydroxytoluène).

Par "lipides furaniques d'huile végétale", on entend selon l'invention des composés comprenant une chaîne principale linéaire hydrocarbonée en C₁₁ - C₁₉, saturée ou comprenant une ou plusieurs insaturations éthyléniques ou acétyléniques, et un groupe 2-furanyle à l'une de ses extrémités. Parmi les lipides furaniques d'huile végétale pouvant être utilisé selon l'invention, on préfère tout particulièrement les lipides furaniques de l'avocat. L'avocat comprend en effet des lipides particuliers de type furanique, dont le principal composant est un furane linoléique :

10



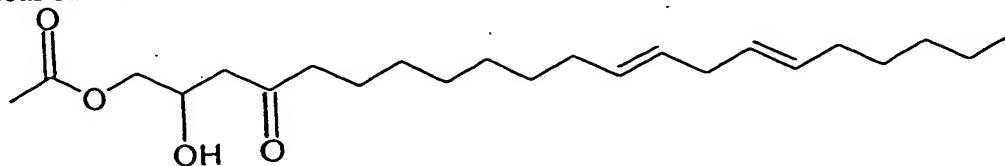
Composé Furanique H7

15

Les dérivés furaniques de l'huile d'avocat ont été décrits notamment dans Farines, M. et al, 1995, J. of Am. Oil Chem. Soc. 72, 473. Il est aujourd'hui bien établi que la présence de ces composés furaniques dans les feuilles ou le fruit dépend non seulement de la variété (les variétés *Hass* et *Fuerte* étant les plus riches en composés furaniques) mais aussi du mode d'obtention de l'huile ou d'un autre extrait végétal de l'avocat (extrait hexanique ou éthanolique des feuilles d'avocat).

En effet, on sait que ces lipides furaniques sont des métabolites de composés initialement présents dans le fruit et les feuilles qui, sous l'effet de la chaleur, se déshydratent et se cyclisent en dérivés furaniques.

25 Par exemple, le furane linoléique est issu de la transformation thermique du précurseur suivant :



Précurseur P1H7

30

Par "lipides furaniques d'avocat", on entend en particulier selon l'invention les composants répondant à la formule :



5

dans laquelle R est une chaîne linéaire hydrocarbonée en C₁₁-C₁₉ de préférence C₁₃-C₁₇ saturée ou comprenant une ou plusieurs insaturations éthyléniques ou acétyléniques.

Les procédés connus pour obtenir ces composés spécifiques à partir du fruit ou de l'huile du fruit de l'avocat se résument soit à la chromatographie préparative, soit à 10 des procédés industriels permettant d'obtenir ces lipides furaniques en mélange avec les autres composés insaponifiables d'avocat, avec une teneur maximale en lipides furaniques comprise au mieux entre 50 et environ 65% en poids seulement.

Un nouveau procédé de préparation de ces lipides furaniques de l'avocat a fait l'objet du dépôt d'une demande de brevet ce même jour. Il consiste pour l'essentiel en un 15 procédé d'extraction sélective des lipides furaniques d'avocat, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à préparer un insaponifiable d'avocat, puis à soumettre l'insaponifiable d'avocat à une étape de distillation moléculaire en utilisant des moyens de température réglés pour une température comprise entre 100 et 160°C et des moyens de pression réglés pour une pression comprise entre 10⁻³ et 5.10⁻² mmHg.

Cette étape de distillation moléculaire mettant en oeuvre des conditions de températures et de pressions spécifiques, constitue une caractéristique essentielle de ce 20 procédé, en combinaison avec l'étape préalable de préparation de l'insaponifiable déjà décrite ci-dessus.

Selon l'invention, le produit d'huile végétale tel que décrit ci-dessus est utilisé 25 selon une proportion comprise entre environ 0,01 et 100 % en poids, de préférence entre environ 0,5 et environ 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Le milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable pour l'utilisation selon l'invention peut être tout milieu adapté pour les formes galéniques connues de l'homme du métier, en vue d'une administration par voie 30 topique, orale, entérale ou parentérale.

En particulier, ce milieu peut être une solution huileuse, une émulsion eau-dans-huile, une émulsion huile-dans eau, une microémulsion, un gel huileux, un gel anhydre, une dispersion de vésicules, de microcapsules ou de microparticules.

De préférence, la composition pour l'utilisation selon l'invention est adaptée pour 5 une administration par application topique.

L'effet avantageux d'augmentation de la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, permet de prévenir et/ou de traiter, en d'autres termes permet le traitement des altérations de la barrière cutanée formée principalement par les couches épidermiques du stratum cornéum et granulosum comme expliqué ci-dessus.

Ainsi, l'utilisation selon l'invention est caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux sèches et des peaux ayant été soumises à un rayonnement actinique, notamment un rayonnement U.V. tel que le rayonnement solaire ou le rayonnement d'une lampe U.V par exemple lors d'une séance de bronzage 15 artificiel.

L'utilisation selon l'invention est également caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de l'ichtyose, de l'acné, de la xérose, de la dermatite atopique (ou eczéma atopique), des troubles cutanés liés à une baisse des teneurs en lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, 20 des troubles de la cohésion des cornéocytes et de la desquamation cutanée, des peaux sensibles, irritées et réactives et du prurit.

La présente invention a encore pour objet une méthode de traitement cosmétique des troubles liés au vieillissement de la peau, des muqueuses voisines et/ou des phanères, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau, les muqueuses voisines et/ou les 25 phanères une composition contenant au moins un produit d'huile végétale dans un milieu cosmétiquement acceptable tels que décrits ci-dessus.

L'invention a par ailleurs pour objet une méthode de traitement cosmétique des troubles liés au dessèchement de la peau, des muqueuses voisines et/ou des phanères, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau, les muqueuses voisines et/ou les phanères 30 une composition contenant au moins un produit d'huile végétale dans un milieu cosmétiquement acceptable tels que décrits ci-dessus.

L'invention a aussi pour objet une méthode de traitement cosmétique des troubles de la peau, des muqueuses voisines et /ou des phanères résultant d'une exposition à un rayonnement actinique, notamment un rayonnement U.V, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau et/ou les phanères une composition contenant au moins 5 un produit d'huile végétale dans un milieu cosmétiquement acceptable tels que décrits ci-dessus.

Selon un mode de mise en oeuvre préféré de ces méthodes de traitement cosmétiques, le produit d'huile végétale est présent dans la composition selon une proportion comprise entre environ 0,01 et 100 % en poids, de préférence entre environ 10 0,5 et environ 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

La présente invention a également pour objet une composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique pour augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un produit d'huile végétale dans un milieu cosmétiquement, 15 pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable, tels que décrits ci-dessus.

De préférence, cette composition est caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est présent dans la composition selon une proportion comprise entre environ 0,01 et 100 % en poids, de préférence entre environ 0,5 et environ 10 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

Enfin, l'invention a encore pour objet l'utilisation d'au moins un produit d'huile végétale, tel que décrit ci-dessus, en tant qu'additif dans un aliment pour l'être humain et/ou l'animal.

Cette utilisation alimentaire est de préférence caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est présent dans l'aliment selon une proportion comprise entre environ 25 0,1 et environ 20 % en poids, par rapport au poids total de l'aliment.

Les exemples suivants sont destinés à illustrer la présente invention et ne doivent en aucun cas être interprétés comme pouvant en limiter la portée.

A moins qu'il n'en soit précisé autrement, les pourcentages indiqués dans les exemples suivants sont des pourcentages en poids.

Exemple 1 : préparation de produits d'huile végétale et leur utilisation selon l'invention sous forme d'émulsions huiles-dans-eau

— Les compositions 1.1 à 1.3 et la composition placébo suivantes ont chacune été 5 préparé de la manière suivante :

Les composants constituant la phase aqueuse (eau et glycérine) sont placées au bain-marie à 75 °C. Les composants de la phase grasse, à l'exception du SEPIGEL 305, du SILICONE SF 1202 et du produit d'huile végétale (respectivement préparés ci-après sous les dénominations "Oléodistillat de tournesol-1", "Insaponifiables-1" et "Lipides-10 1"), sont placés au bain-marie à 75 °C. Juste avant de réaliser l'émulsification, on ajoute à la phase grasse le SILICONE 1202 et le produit d'huile végétale respectif. On réalise ensuite l'émulsion sous turbine à vitesse lente par incorporation de la phase grasse dans la phase aqueuse. Lorsque la préparation atteint la température de 60 °C, on ajoute le 15 SEPIGEL 305 sous turbine à grande vitesse. On laisse ensuite refroidir la composition au repos jusqu'à température ambiante, avant son utilisation dans les essais décrits ci-après.

1.1) Composition 1.1 : utilisation d'un oléodistillat d'huile de tournesol

20 On prépare un oléodistillat de tournesol par distillation moléculaire dans un distillateur moléculaire de type centrifuge d'une huile de tournesol alimentaire du commerce. Les conditions de distillation sont les suivantes :

25 - température 220 °C;
 - pression de 10^{-3} mmHg;
 - taux de distillation : 6,7 % massique
 - débit d'alimentation : 18 kg/h

Le distillat obtenu, l'oléodistillat de tournesol, présente une teneur en 30 insaponifiable d'environ 6,2 % en poids, la partie restante étant composée par les triglycérides de l'huile de tournesol. L'Oléodistillat ainsi obtenu est dénommé "Oléodistillat de tournesol-1".

Composition 1.1 (formule INCI)	% (en poids)
Phase aqueuse	
Eau	67,3
Glycérine	4
Phase grasse	
Sorbitan Tristearate	1,85
Peg 40 Stearate	3,15
Silicone SF 1202	3
Cetiol Oe	1
Vaseline Codex	2,5
Glycéryl Stearate	6
Decyl Pentanoate	3
Oléodistillat de tournesol-1	2
Beeswax	3
Stearate Peg 2	1
C12-15 Alcool Benzoate	1
Phenonip	0,7
Sepigel 305	0,5
TOTAL	100 %

1.2) Composition 1.2 : utilisation d'un mélange d'un insaponifiable d'avocat et de soja

On utilise le mélange d'insaponifiables d'huiles d'avocat et de soja tel que commercialisé par la société Laboratoires Pharmascience sous la dénomination "Piascledine 300®" qui consiste en un mélange de 33,3% en poids d'insaponifiable d'avocat et de 66,6% en poids d'insaponifiable de soja, par rapport au poids total du mélange (les 0,1% restants étant constitués de silice colloïdale et de butylhydroxytoluène). Ce mélange est dénommé ci-après "Insaponifiables-1".

10

Composition 1.2 (noms INCI)	
Phase aqueuse	
Eau	67,3
Glycérine	4
Phase grasse	
Sorbitan Tristearate	1,85
Peg 40 Stearate	3,15
Silicone SF 1202	3
Cetiol Oe	1
Vaseline Codex	2,5
Glycéryl Stearate	6
Decyl Pentanoate	3
Insaponifiables-1	2
Beeswax	3
Stearate Peg 2	1
C12-15 Alcool Benzoate	1
Phenonip	0,7
Sepigel 305	0,5
TOTAL	100 %

1.3) Composition 1.3 : utilisation de lipides furaniques d'avocat

On prépare un insaponifiable d'avocat comme décrit dans le brevet FR-2 678

632. Sa composition est la suivante :

5	- alcools gras polyhydroxylés	24,3 %
	- lipides furaniques	55,5 %
	- stérols	3,1 %
	- squalène	1,4 %
	- autres	15,7 % (1)
10	(1) acides gras libres, hydrocarbures, tocophérols, cétones grasses et pigments lourds	

On soumet cet insaponifiable à une distillation moléculaire à l'aide du distillateur moléculaire à film raclé commercialisé par la société Leybold sous la 15 dénomination "KDL4". Les conditions de distillation sont les suivantes :

- température surface chaude: 108°C
- pression : 10^{-3} mm Hg
- vitesse de rotation de l'arbre: 240 t/min.
- débit d'insaponifiable d'avocat: 400 ml/h

20

Rendement en distillat: 48,6 %

Composition du distillat :

25

- alcools gras Polyhydroxylés : n.m.
- lipides furaniques 99,1 %
- stérols n.m.
- squalène n.m.
- autres 0,9 % (1)

(1) acides gras libres, hydrocarbures et cétones grasses

("n.m." : non mesurable, c'est à dire une teneur inférieure à 0,05 %)

30

Il s'agit donc d'un distillat très riche en lipides furaniques dans la mesure où la teneur de ces derniers excède 99 %. Ce distillat est dénommé par la suite "Lipides-1".

Composition 1.3 (noms INCI)	% (en poids)
Phase aqueuse	
Eau	69
Glycérine	4
Phase grasse	
Sorbitan Tristearate	1,85
Peg 40 Stearate	3,15
Silicone SF 1202	3
Cetiol Oe	1
Vaseline Codex	2,5
Glycéryl Stearate	6
Decyl Pentanoate	3
Lipides-1	0,3
Beeswax	3
Stearate Peg 2	1
C12-15 Alcool Benzoate	1
Phenonip	0,7
Sepigel 305	0,5
TOTAL	100 %

1.4) Composition placébo

Composition placébo (noms INCI)	% (en poids)
Phase aqueuse	
Eau	69,3
Glycérine	4
Phase grasse	
Sorbitan Tristearate	1,85
Peg 40 Stearate	3,15
Silicone SF 1202	3
Cetiol Oe	1
Vaseline Codex	2,5
Glycéryl Stearate	6
Decyl Pentanoate	3
Beeswax	3
Stearate Peg 2	1
C12-15 Alcool	1
Benzoate	
Phenonip	0,7
Sepigel 305	0,5
TOTAL	100 %

5

Exemple 2 : évaluation *in vitro* de l'effet des compositions 1.1, 1.2, 1.3, et placébo sur le métabolisme des lipides épidermiques dans un modèle organotypique de peau humaine entière en culture

10

Dans ce qui suit, on utilise les abréviations suivantes:

EGF : facteur de croissance épidermique, *Epidermal growth factor*;

CCM : chromatographie en couche mince;
 MCF : milieu de culture des disques de peau humaine;
 MIF : milieu d'incubation des disques de peau humaine;
 PBS : tampon phosphate salin, *phosphate buffered saline*.

5

L'objet de cette étude est d'étudier l'effet des quatre compositions 1.1, 1.2, 1.3 et placébo décrites ci-dessus sur le métabolisme des lipides épidermiques.

L'étude est réalisée *in vitro* dans un modèle organotypique de peau humaine entière en culture. Deux techniques mises en œuvre successivement :

10 - mesure de l'incorporation d'acétate radiomarqué au carbone 14 dans le *totum* des lipides épidermiques néosynthétisés ;
 - analyse en chromatographie en couche mince pour séparer les principales classes de lipides épidermiques radiomarqués néosynthétisés.

15 L'effet des produits à l'essai est comparé à celui observé en présence du facteur de croissance épidermique (EGF), dilué dans le milieu de culture des disques de peau humaine, et en présence d'une formulation cosmétique commercialisée contenant de l'acide lactique. L'EGF et l'acide lactique stimulent tous deux de manière connue la synthèse des céramides par les kératinocytes (Ponec M. Gibbs S., Weerheim A., Kempenaar J., Mulder A. and Mommaas A.M. – Epidermal growth factor and 20 temperature regulate keratinocytes differentiation – Arch. Dermatol. Res., 1997, 289, 317-326; et Rawlings A.V., Davies A., Carlomusto M., Pillai S. Ahang K., Kosturbo R., Verdejo P., Feinberg C., Nguyen L. and Chandar P. – Effect of lactic acid isomers on keratinocyte ceramide synthesis, stratum corneum lipid levels and stratum corneum barrier function – Arch. Dermatol. Res., 1996, 288, 383-390).

25

1) Matériels et méthode

1.1) Produits à l'essai, produits de référence et réactifs

Les compositions 1.1, 1.2, 1.3, et placébo ont été préparées comme décrit ci-dessus. L'EGF provenait de chez R&D SYSTEMS. La formulation cosmétique

contenant de l'acide lactique, appelée par la suite "acide lactique", a été achetée dans le réseau de distribution grandes surfaces.

La solution de rinçage des disques de peau humaine après l'incubation est le tampon PBS : NaCl 8g/l ; Na₂HPO₄ 1,15g/l ; KH₂PO₄ 0,2g/l ; KCl 0,2g/l ; CaCl₂ 0,1g/l ;
5 MgCl₂ 0,1g/l ; pH 7,4.

Les autres réactifs, de qualité analytique, proviennent de chez CARLO ERBA, GIBCO et SIGMA, sauf indication contraire.

1.2) Système d'essai

10 Un fragment de peau humaine a été collecté après une opération de plastie abdominale. Celle-ci a été réalisée chez une femme âgée de 24 ans (sujet I0129). Des disques de peau de 8 mm de diamètre ont été découpés à l'aide d'un emporte-pièce.

15 Les disques de peau sont déposés dans des nacelles. Les nacelles sont placées dans des puits de culture contenant le milieu MCF, composé du milieu MEM/M199 (3/4, 1/4 ; v/v) additionné de pénicilline (50 UI/ml), de streptomycine (50 µg/ml), de bicarbonate de sodium (0,2 %, p/v) et de SVF (2 %, v/v).

1.3) Incubation des produits à l'essai et des produits de référence avec le système d'essai

20 Les produits à l'essai sont testés non dilués. Ils sont déposés au centre de chaque disque de peau humaine, à raison de 10 mg/cm². Le milieu d'incubation des disques de peau humaine (milieu MIF) est composé du milieu MCF contenant 1 µCi/ml d'acétate marqué au carbone 14 (AMERSHAM, activité spécifique : 57 mCi/mmol).

25 L'EGF est testé à 10 ng/ml dans le milieu MIF. L'acide lactique est utilisée en application topique (10 mg/cm²).

Les disques de peau humaine sont incubés en présence des produits à l'essai et des produits de référence pendant 18 heures à 37°C dans une atmosphère humide contenant 5% de CO₂.

30 Des disques de peau témoins sont incubés en parallèle en absence de produits à l'essai et de produits de référence.

Chaque condition expérimentale est réalisée en *quadruplicate*.

L'échelle de temps suivante est utilisée :



↑ : application topique des produits à l'essai et du produit de référence et dilution de l'EGF dans le milieu d'incubation des disques de peau

1.4) Evaluation des effets

1.4.1) Néosynthèse des lipides épidermiques totaux

A la fin de l'incubation, les disques de peau humaine sont abondamment rincés avec le tampon PBS. L'épiderme de chaque disque de peau est dissocié du derme par un choc thermique contrôlé (eau MilliQ, 2 min, 62°C). Les épidermes ainsi dissociés sont digérés par la trypsine (ICN, 1%, p/v) pendant une nuit à 37°C. La dissociation cellulaire est facilitée par action des ultrasons.

Les lipides néosynthétisés, marqués au carbone 14, sont extraits par partition entre une phase organique (méthanol/chloroforme, 1/4, v/v) et une phase aqueuse (chlorure de potassium à 0,25 M). La phase organique est évaporée sous azote et les résidus sont repris dans un mélange chloroforme/méthanol, 2/1 (v/v).

25 La radioactivité de chaque échantillon, correspondant à la quantité d'acétate incorporé dans les lipides néosynthétisés, est mesurée en scintillation liquide.

Les résultats sont exprimés en cpm/mg d'épiderme.

1.4.2) Nature des lipides épidermiques néosynthétisés

A partir des échantillons de lipides extraits, des aliquotes de $20\mu\text{l}$, correspondant à 3700 cpm, sont déposées sur des plaques de chromatographie de silice 60 (MERCK). Celles-ci sont développées dans trois solvants successifs :

5 - chloroforme/acétone/méthanol, 38/2/10 (v/v/v),
 - chloroforme/acétone/méthanol, 40/5/5 (v/v/v),
 - chloroforme/acétate d'éthyl/éther/méthanol, 36/10/3/1 (v/v/v/v).

10 Ce système permet de séparer le sulfate de cholestérol, les cérabrosides, les céramides, le cholestérol et les tri- + di-glycérides. Les lipides plus polaires, appelés par la suite "lipides polaires", restent au point de dépôt.

Les plaques de silice sont ensuite mises en exposition avec des films pour autoradiographie pendant 15 jours (AMERSHAM, Hyperfilm beta max).

15 La position des différentes classes de lipides- lipides polaires, sulfate de cholestérol, cérabrosides, céramides 1 et 2, cholestérol et tri- + di-glycérides - est déterminée à l'aide des standards appropriés.

La radioactivité des spots séparés et révélés grâce à l'autoradiographie est comptée avec un analyseur de radioactivité argon-méthane sur couche mince (BERTHOLD). Les résultats sont exprimés en pourcentages de la radioactivité des lipides totaux néosynthétisés et déposés sur la CCM.

20

1.5) Traitement des données

Les groupes de données (groupe témoin et groupes traités) sont comparés par une analyse de la variance à un facteur (ANOVA 1, $p<0,05$), suivie par un test de Dunnett.

25

2) Résultats

Après une nuit d'incubation en présence des disques de peau humaine, les compositions à l'essai et les compositions de référence n'ont pas d'effet significatif sur

la néosynthèse des lipides épidermiques totaux (tableau 3.1). En revanche, ils modifient de façon notable la proportion des différents lipides épidermiques dans ce *totum* :

- l'EGF à 10 ng/ml diminuait de 46% la néosynthèse du sulfate de cholestérol et augmentait de 55% la néosynthèse du céramide 2 (tableau 3.2);

5 - l'acide lactique augmente d'un facteur 1,59 la néosynthèse des cérebrosides (tableau 3.2);

- la **composition 1.1** augmente d'un facteur 2,26 et 4,61 la néosynthèse respective des céramides 1 et 2, d'un facteur 5,04 la néosynthèse du cholestérol. Il diminue de 73% la néosynthèse des tri- et di-glycérides (tableau 3.3);

10 - la **composition 1.2** augmente d'un facteur 1,32 la néosynthèse du sulfate de cholestérol, d'un facteur 2,47 et 2,51 la néosynthèse respective des céramides 1 et 2, d'un facteur 4,62 la néosynthèse du cholestérol. Il diminue de 77% la néosynthèse des tri- et di-glycérides (tableau 3.2);

15 - la **composition 1.3** augmente d'un facteur 1,24 la néosynthèse du sulfate de cholestérol, d'un facteur 1,59 et 3,66 la néosynthèse respective des céramides 1 et 2, d'un facteur 4,14 la néosynthèse du cholestérol. Il diminue de 84% la néosynthèse des tri- et di-glycérides (tableau 3.2);

20 - la **composition placébo** diminue de 59% la néosynthèse des tri- et di-glycérides (tableau 3.3.) sans provoquer d'augmentation significative des différents lipides épidermiques analysés.

En conclusion, dans les conditions expérimentales retenues, les composition 1.1, 1.2, 1.3, et placébo n'ont pas d'effet significatif sur la néosynthèse des lipides épidermiques totaux.

25 Ils modifient par contre de façon significative la proportion des différentes classes des lipides épidermiques séparés en chromatographie en couche mince dans le *totum*.

Ils diminuent la néosynthèse des tri- et di-glycérides au profit des autres lipides épidermiques.

30 La composition 1.1 augmente la néosynthèse du cholestérol (sans modification de la néosynthèse du sulfate de cholestérol) et la néosynthèse des céramides.

Les compositions 1.2 et 1.3 augmentent la néosynthèse du sulfate de cholestérol et du cholestérol, et la néosynthèse des céramides.

La composition placébo ne provoque pas d'augmentation significative des différents lipides épidermiques analysés.

5

3) Tableaux de résultats

Tableau 3.1) : Effet des compositions 1.1, 1.2, 1.3, et placébo ainsi que de l'EGF et d'une formulation cosmétique contenant de l'acide lactique sur la néosynthèse des lipides épidermiques totaux dans des disques de peau humaine entière, après 18 heures d'incubation

15

Témoin	EGF 10 ng/ml	Acide lactique	Composition 1.2	Composition 1.3	Composition 1.1	Composition placébo
4183,35	3104,63	1864,31	2479,26	3646,42	873,10	1506,12
4407,89	5043,66	4919,12	3858,70	5255,70	3726,00	4154,88
3691,69	3606,76	4027,67	6571,13	3900,53	3802,63	4429,96
1062,72	4565,02	1076,21	2457,78	3209,16	905,55	2373,94
3336,41	4080,02	2971,83	3841,72	4002,95	2326,82	3116,23
+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
1545,02	883,02	1800,62	1934,04	882,63	1660,22	1408,09
100	122	89	115	120	70	93

Les résultats sont exprimés en cpm/mg d'épiderme.

En gras : moyenne et écart type

En italique : pourcentage du groupe témoin

* : moyenne significativement différente du groupe témoin ($p<0,05$)

Tableau 3.2) : Effet des compositions 1.2 et 1.3 ainsi que de l'EGF et d'une formulation cosmétique contenant de l'acide lactique sur la néosynthèse des lipides polaires, du sulfate de cholestérol, des cérébrosides, des céramides 1 et 2, du cholestérol et des tri- + di-glycérides dans des disques de peau humaine entière, 5 après 18 heures d'incubation

Produit	Lipides polaires	Sulfate de cholestérol	Cérébrosides	Céramide 1	Céramide 2	Cholestérol	Tri- + di-glycérides
Témoin	28,94	6,04	1,89	2,03	2,03	8,23	50,83
	24,96	4,80	2,08	2,67	2,07	5,04	53,76
	31,74	6,26	4,02	2,71	2,15	7,89	45,23
	42,90	5,12	4,44	1,67	1,47	5,61	38,84
	32,14	5,56	3,11	2,27	1,93	6,69	47,17
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	7,70	0,71	1,31	0,51	0,31	1,60	6,58
EGF 10 ng/ml	100	100	100	100	100	100	100
	57,27	2,31	2,87	2,02	3,81	7,07	42,67
	34,42	3,69	3,82	1,41	2,38	9,46	44,82
	27,69	3,44	4,77	3,41	2,74	7,86	50,08
	33,53	2,57	4,02	4,02	3,05	9,99	42,83
	38,23	3,00*	3,87	2,72	3,00*	8,60	45,10
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	13,04	0,67	0,78	1,21	0,61	1,36	3,46
Acide Lactique	119	54	125	120	155	128	96
	49,20	4,07	4,46	2,37	1,70	7,77	33,43
	33,04	4,16	4,54	2,64	3,32	9,72	42,58
	64,49	5,90	6,07	2,94	2,57	8,07	31,95
	53,51	4,25	4,68	2,58	1,44	8,67	24,86
	50,06	4,60	4,94*	2,63	2,26	8,56	33,21
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	13,05	0,87	0,76	0,24	0,86	0,86	7,28
Composition 1.2	156	83	159	116	117	128	70
	24,57	6,89	4,41	2,78	6,86	44,35	10,13
	28,71	8,34	5,91	5,94	3,34	35,04	12,72
	33,09	6,86	4,02	4,55	4,79	36,97	9,72
	35,78	7,35	7,76	9,20	4,37	34,01	11,52
	30,54	7,36*	5,53	5,62*	4,84*	37,59*	11,02*
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	4,93	0,69	1,70	2,72	1,48	4,67	1,37
Composition 1.3	95	132	178	247	251	562	23
	38,88	6,23	6,23	3,20	8,92	28,63	7,92
	43,70	8,25	4,55	3,51	7,25	24,34	8,41
	37,70	6,88	3,97	3,52	6,69	33,55	7,68
	47,94	6,15	6,13	4,24	5,40	24,30	5,85
	42,06	6,88*	5,22	3,62*	7,07*	27,71*	7,47*
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	4,70	0,97	1,13	0,44	1,46	4,39	1,12
	131	124	168	159	366	414	16

Les résultats sont exprimés en pourcentage des lipides totaux radiomarqués déposés sur la CCM.

En gras : moyenne et écart type

En italique : pourcentage du groupe témoin

* : moyenne significativement différente du groupe témoin ($p < 0,05$)

Tableau 3.3) : Effet des compositions 1.1 et palcébo sur la néosynthèse des lipides polaires, du sulfate de cholestérol, des cérébrosides, des céramides 1 et 2, du cholestérol et des tri- + di-glycérides dans des disques de peau humaine entière, après 18 heures d'incubation

5

Produit	Lipides polaires	Sulfate de cholestérol	Cérébrosides	Céramide 1	Céramide 2	Cholestérol	Tri- + di-glycérides
Témoin	28.94	6.04	1.89	2.03	2.03	8.23	50.83
	24.96	4.80	2.08	2.67	2.07	5.04	53.76
	31.74	6.26	4.02	2.71	2.15	7.89	45.23
	42.90	5.12	4.44	1.67	1.47	5.61	38.84
	32.14	5.56	3.11	2.27	1.93	6.69	47.17
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	7.70	0.71	1.31	0.51	0.31	1.60	6.58
	100	100	100	100	100	100	100
Composition 1.1	37.24	6.43	4.35	5.12	8.38	32.19	16.28
	32.48	4.83	5.45	4.22	7.77	32.51	12.74
	31.92	3.81	5.68	5.43	8.06	32.23	10.86
	25.87	4.41	4.49	5.75	11.37	38.00	10.11
	31.88	4.87	4.99	5.13*	8.90*	33.73*	12.50*
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	4.66	1.12	0.67	0.66	1.67	2.85	2.75
	99	88	161	226	461	504	26
Composition placébo	73.67	9.27	7.69	2.44	2.05	3.03	18.60
	58.70	11.03	7.60	2.51	3.39	3.71	13.07
	55.90	6.63	3.71	4.21	3.67	8.66	17.20
	63.39	5.69	4.48	4.17	3.35	4.93	27.98
	62.92	8.16	5.87	3.33	3.12	5.08	19.21*
	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
	7.81	2.44	2.07	0.99	0.72	2.51	6.30
	196	147	189	147	161	76	41

Les résultats sont exprimés en pourcentage des lipides totaux radiomarqués déposés sur la CCM.

En gras : moyenne et écart type

En italique : pourcentage du groupe témoin

* : moyenne significativement différente du groupe témoin ($p < 0.05$)

Exemple 3 : composition d'une crème pour peaux atopiques

	Formule INCI	%
5	Water	QSP 100
	Glycerin	15
	Petrolatum	2
	Hydrogenated Palm Kernel Oil	5
	Caprylic/Capric Triglycerides	5
10	Cyclomethicone	1
	Sucrose Distearate	4
	Dextrin	3
	Sunflower (Helianthus Annuus) seed Oil Unsaponifiables (1)	1
	Squalane	2
	Candelilla (Euphorbia Cerifera) Wax	1
15	Sucrose Stearate	2
	Oat (Avena Sativa) Flour	1
	Dimethiconol	0,2
	Methylparaben	0,4
	Propylparaben	0,3
20	Xanthan Gum	0,2
	Ceramide 3	0,2
	Total :	100%

(1) : Oléodistillat de tournesol-1 de l'exemple 1

25

Exemple 4 : composition d'une huile pour le bain pour peaux atopiques

	Formule INCI	%
30	Sunflower (Helianthus Annuus) Seed Oil	QSP 100
	Octyl Cocoate	15
	Sweet Almond (Prunus Amygdalus Dulcis) Oil	15
	Mineral Oil	1
35	PEG-6 Isostearate	5
	Sunflower (Helianthus Annuus) seed Oil Unsaponifiables (1)	60
	Chamomile (Anthemis Nobilis) Oil	5
	Propylene Glycol Dipelargonate	1
	Lecithin	1
40	Laureth-2	0,5
	Tocopherol	0,5
	Ascorbyl palmitate	0,06
	Total :	100 %

(1) : Oléodistillat de tournesol-1 de l'exemple 1

Revendications

1. Utilisation d'au moins un produit d'huile végétale choisi dans le groupe constitué par les oléodistillats d'huile végétale, les insaponifiables d'huile végétale, les lipides furaniques d'huile végétale et les mélanges de ces derniers, en tant qu'agent pour augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, dans ou pour la préparation d'une composition contenant un milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable.
- 10 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les lipides cutanés sont choisis parmi les lipides épidermiques du groupe constitué par le cholestérol, le sulfate de cholestérol, les céramides 1 et 2 et les mélanges de ces derniers.
- 15 3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que les insaponifiables et les oléodistillats d'huile végétale sont choisis dans le groupe constitué par les insaponifiables et oléodistillats riches en tocophérols et/ou en phytostérols.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les oléodistillats d'huile végétale sont des oléodistillats d'huile de tournesol.
- 20 5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les insaponifiables d'huile végétale sont des insaponifiables d'avocat, de soja ou des mélanges de ces derniers.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'insaponifiable d'huile végétale est un mélange d'insaponifiable d'huile d'avocat et d'insaponifiable d'huile de soja, le rapport pondéral d'insaponifiable d'huile d'avocat à l'insaponifiable d'huile de soja étant compris entre environ 0,1 et environ 9.
- 25 7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les lipides furaniques d'huile végétale sont des lipides furaniques de l'avocat.
8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est utilisé selon une proportion comprise entre environ 0,01 et 100 % en poids, par rapport au poids total de la composition.
- 30 9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable est une solution huileuse, une émulsion eau-dans-huile, une émulsion huile-

dans eau, une microémulsion, un gel huileux, un gel anhydre, une dispersion de vésicules, de microcapsules ou de microparticules.

10. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition est à application topique.

5 11. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux sèches.

~~12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux ayant été soumises à un rayonnement actinique, notamment un rayonnement U.V.~~

10 13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de l'ichtyose.

14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de l'acné.

15 15. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de la xérose.

16. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de la dermatite atopique.

20 17. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des troubles cutanés liés à une baisse des teneurs en lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique.

18. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux sensibles.

25 19. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux irritées.

20. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des peaux réactives.

25 21. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement des troubles de la cohésion des cornéocytes.

22. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement de la desquamation cutanée.

23. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que la composition est destinée au traitement du prurit.

24. Méthode de traitement cosmétique des troubles liés au vieillissement de la peau, des muqueuses voisines et/ou des phanères, caractérisée en ce qu'on applique sur 5 la peau, les muqueuses voisines et/ou les phanères une composition contenant au moins un produit d'huile végétale tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans un milieu cosmétiquement acceptable.

25. Méthode de traitement cosmétique des troubles liés au dessèchement de la peau, des muqueuses voisines et/ou des phanères, caractérisée en ce qu'on applique sur 10 la peau, les muqueuses voisines et/ou les phanères une composition contenant au moins un produit d'huile végétale tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans un milieu cosmétiquement acceptable.

26. Méthode de traitement cosmétique des troubles de la peau, des muqueuses voisines et /ou des phanères résultant d'une exposition à un rayonnement actinique, 15 notamment un rayonnement U.V, caractérisée en ce qu'on applique sur la peau et/ou les phanères une composition contenant au moins un produit d'huile végétale tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans un milieu cosmétiquement acceptable.

27. Méthode de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications 24 à 26, caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est présent dans la 20 composition selon une proportion comprise entre environ 0,01 et 100 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

28. Méthode de traitement cosmétique selon l'une quelconque des revendications 24 à 27, caractérisée en ce que le milieu cosmétiquement acceptable est tel que défini à la revendication 9.

29. Composition cosmétique, pharmaceutique ou dermatologique pour 25 augmenter la synthèse des lipides cutanés, notamment des lipides de la barrière cutanée épidermique, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un produit d'huile végétale tel que défini à l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans un milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable.

30. Composition selon la revendication 29, caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est présent dans la composition selon une proportion comprise entre environ 0,01 et 100 % en poids, par rapport au poids total de la composition.

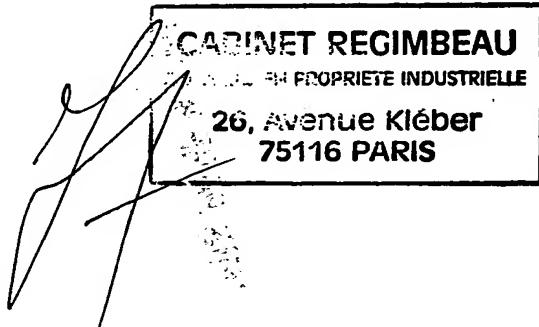
31. Composition selon la revendication 29 ou 30, caractérisée en ce que le milieu cosmétiquement, pharmaceutiquement ou dermatologiquement acceptable est tel que défini à la revendication 9.

32. Utilisation d'au moins un produit d'huile végétale tel que défini à l'une 5 quelconque des revendications 1 à 7, en tant qu'additif dans un aliment pour l'être humain et/ou l'animal.

33. Utilisation selon la revendication 32, caractérisée en ce que le produit d'huile végétale est présent dans l'aliment selon une proportion comprise entre environ 0,1 et environ 20 % en poids, par rapport au poids total de l'aliment.

10

ORIGINAL



15

20

25

30

THIS PAGE BLANK (W8570)

THIS PAGE BLANK (W8570)